

## 胆石症・胆道炎・胆道がん

著者	中沼 安二 ， 原田 憲一 ， 池田 博子
雑誌名	最新医学．別冊，新しい診断と治療のABC
巻	71
号	2011
ページ	116-125
発行年	2011-01-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/32222">http://hdl.handle.net/2297/32222</a>

## 第3章

## 硬化性胆管炎（原発性硬化性胆管炎・IgG4 関連硬化性胆管炎）

## 病 理

## 要 旨

硬化性胆管炎は、肝内外胆管の線維化、慢性炎症を来す疾患である。原発性硬化性胆管炎（PSC）が原型であり、最近、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）が注目されている。PSC は、胆管内腔縁の炎症が高度であり、線維化が高度である。一方、IgG4-SC は、肝門部胆管と膵内胆管が高率に障害され、IgG4 陽性形質細胞の浸潤と閉塞性静脈炎が特徴的で、胆管壁全層に病変が見られ、胆管周囲付属腺が高度に障害される。

## はじめに

硬化性胆管炎（sclerosing cholangitis）は、胆管壁での非特異的な慢性炎症性細胞の浸潤と高度の線維化が特徴であり、肝内外胆管系に連続性、非連続性に出現する<sup>1)2)</sup>。これに関連して、胆管内腔の狭窄、閉塞、拡張が出現し、硬化性胆管炎の画像診断に重要である。硬化性胆管炎の病態は複数の病因で発生する。その中で、原発性硬化性胆管炎（PSC）が代表的であり、欧米を中心に研究されてきた。最近、自己免疫性膵炎（AIP）や全身に分布する IgG4 関連硬化性疾患（IgG4-related disease）に関連した IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の存在が我が国から発信され、国際的にも注目されている<sup>3)4)</sup>。

本稿では、PSC と IgG4-SC の病理に関して、最近の展開を含め述べる。なお、Vater 乳頭部や胆嚢にも病変を高率に認めるが、本稿では割愛する。まず、胆道系の解剖に関して簡単に述べる。

## ● キーワード

原発性硬化性胆管炎  
IgG4 関連硬化性胆管炎  
自己免疫性肝炎  
IgG4  
閉塞性静脈炎

## 胆道系の解剖

胆道系は、肝外胆管と肝内胆管に大きく2分される。肝内胆管は、細胆管から始まり、肝内小型胆管（小葉間胆管と隔壁胆管）、肝内大型胆管（区域胆管、領域胆管、およびその2～3次分枝）を経て、左

右肝管へと至る。肝外胆管は、左右肝管から始まり、総肝管、総胆管、それに乳頭部を経て、十二指腸に至る。胆管系は1層の胆管（胆道）上皮で覆われており、隔壁胆管、肝内大型胆管、肝外胆管には、固有の緻密な線維性の胆管壁を見る。肝内大型胆管や胆嚢管、肝外胆管には、付属腺が生理的に分布する<sup>5)</sup>。

## 原発性硬化性胆管炎 (PSC)

PSC は、まれな慢性胆汁うっ滞性疾患であり、胆汁性肝硬変へと進展する<sup>1)2)</sup>。PSC の一次病変あるいは初発病変は胆管病変である。胆管病変の病因は不明であるが、自己免疫機序の関与が考えられている。

### 1. 胆管病変

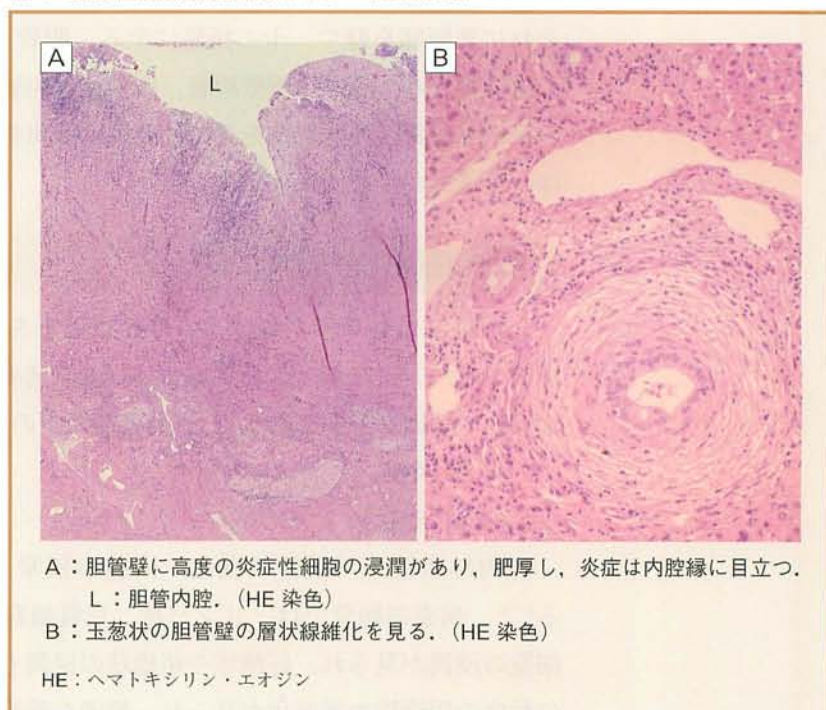
#### 1) 硬化性胆管炎

肝内外胆管系の胆管の硬化、内腔の狭窄、拡張が交互に見られる<sup>1)2)6)</sup>。病変部胆管では、リンパ球、形質細胞浸潤を伴う慢性炎症性細胞の浸潤が見られ、好酸球や組織球の浸潤も見られる。さらに種々の程度の胆管壁の線維化が見られ、緻密な線維化を示す例が多い（図1A）。炎症性変化は、胆管内腔面で強く出現する傾向があり、胆管被覆上皮はしばしば変性、障害像を示し、潰瘍形成も見られる（図1A）。潰瘍形成部では、好中球浸潤や泡沫細胞の集簇を見る。胆管病変は進行性であり、線維化のため、胆管が締めつけられ、肝内胆管の消失も生ずる。消失部は緻密な線維性芯として見られる（fibrous core）。また、肝内胆管ではいわゆる玉葱様線維化（onion skin appearance）と呼ばれる、層状の胆管周囲線維化が特徴的である（図1B）。なお、これらの胆管病変は、肝内外胆管系で不均一に発生し、肝内胆管に病変が限局している例、あるいは左側胆管、右側胆管、また肝外胆管に病変が強く見られる例もある。進行症例では、拡張した胆管内に胆泥や結石が見られ、門脈に血栓形成を伴う例も多い。

針生検で、これらの PSC に関連する胆管病変に遭遇することは多くない。胆管病変が肝内で不規則に分布するためと考えられる。むしろ、慢性の胆汁うっ滞性の病変、胆管閉塞に伴う閉塞性黄疸の像が肝生検で見られることが多く、画像や臨床医との検討後に PSC の診断がなされる。



図1 原発性硬化性胆管炎（PSC）の胆管病変



## 2) 顕微鏡型 PSC

胆管造影で肝内外の大型胆管に著変を見ないが、顕微鏡的に肝内の小型胆管（小葉間胆管や隔壁胆管）に、胆管周囲の層状線維化などの PSC に一致する病理組織像を示す例である。経過観察と共に古典的な PSC へと進展する例が知られている。PSC の 5 % が、顕微鏡型 PSC とされている<sup>1)2)</sup>。

## 3) 胆管がんの合併

PSC では、約 4 ～ 10 % の頻度で、胆管がんを合併する<sup>12)</sup>。PSC に合併する胆管がんは、通常の胆管がんと大きな相違はなく、またディスプラジアなどの前がん病変も見られ、胆管上皮内腫瘍（BiIN）分類<sup>7)8)</sup>を用いた検討が必要と思われる。

## 2. 肝実質病変

Kupffer 細胞の腫大や増生などの軽度の、非特異的な炎症性変化がしばしば見られる。さらに、胆汁うっ滞性変化や肝炎性の変化が見られ、進行例では種々の肝線維化や肝硬変に至る。

### 1) 胆汁うっ滞に伴う変化

PSC では胆管病変に関連して、肝実質内での慢性胆汁うっ滞性の変化が徐々に、進行性に出現し、最終的に胆汁性肝線維症～肝硬変に至る。初期では、門脈域周辺部での細胆管の増生や小型胆管での胆管周囲線維化が見られる。さらに、小葉周辺部～中間領域での小細胞性変化（小細胞ディスプラジア）、小葉周辺性の肝細胞の腫大や淡明化、オルセイン陽性顆粒の沈着があり、マロリ体を見る例もある<sup>9)</sup>。さらに、不規則に分布する胆汁栓形成を見る。また、門脈域の線維化や線維性拡大があり、リンパ管の拡張や小血管の拡張があり、拡大した門脈域からの線維性隔壁形成（緻密でこん棒状）が形成される。さらに、はめ絵状の再生結節の形成が、胆汁性肝線維症の特徴的所見として知られている<sup>112)</sup>。進行例では円形の再生結節が形成され、周囲に輪状の浮腫性の変化を伴う。

### 2) PSC-AIH オーバーラップ症候群

自己免疫性肝炎（AIH）様の慢性活動性肝炎を伴う PSC 症例があり、PSC-AIH オーバーラップ症候群と呼ばれている。Boberg らは、国際自己免疫性肝炎グループの AIH スコアを 114 例の PSC 症例で検討し、2 例が 16 点以上で definite と診断され、33 % の症例は 10～15 点で probable と考えられ、いわゆる PSC-AIH オーバーラップ症候群としている<sup>10)</sup>。しかし我が国では、PSC-AIH オーバーラップ症候群は、成人例ではほとんどないと認識されている。小児の PSC そのもので自己免疫現象がしばしば見られ、AIH の病態の合併が注目されている。主に欧州からの報告である<sup>11)</sup>。

### 3) 肝移植後再発 PSC の病理学的特徴

生体肝移植後の PSC の再発が、我が国で注目されている。再発は高率であり、再移植となった症例では、初回の PSC より早く、進行性であり、病理学的には PSC に特徴的な胆管病変が全例で見られ、いずれも PSC の再発と診断されている<sup>12)</sup>。なお、少数例での経験ではあるが、通常の PSC の大型胆管病変に比し、リンパ球、形質細胞の浸潤が高度である。また、再発 PSC では、初回の PSC の肝組織に比べ、高率に中等～高度の AIH 類似の肝炎が見られる。いわゆる PSC-AIH オーバーラップ症候群に相当する。これらの肝実質性の病変は、いずれも年齢の若い症例で目立ち、PSC でも若年者で肝

炎性の変化が強く出現する傾向が指摘されており、肝移植例でも類似の現象が発生していると思われる。

## IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

### 1. 胆管病変

肝外胆管，特に臍内胆管や肝門部胆管や傍肝門の肝内大型胆管に病変を見る例が多い。そのほかの解剖学的部位での胆管病変は少ないか，軽度である<sup>3)</sup>。肉眼的には，胆管壁は肉様に灰白～白色調に肥厚し，境界はやや不鮮明で，胆管内腔の狭小化を伴う。肝外病変は，胆管壁の全周性に見られる例が多いが，胆管の一部に病変が局在している例もある。病変部の胆管の粘膜面は凹凸不整で，一部浮腫状であるが，潰瘍やびらんは見られない。肝内胆管を中心とする炎症が誇張されると腫瘤状となり，いわゆる肝の炎症性偽腫瘍（リンパ球形質細胞型）と診断される例がある。

顕微鏡的には，胆管壁全層性に高度のリンパ球，形質細胞浸潤を伴い，好酸球浸潤も見られる（図2A, B, C）<sup>10)</sup>。さらに，線維化が全層性に見られ，storiform 様や波様の線維化パターンを示すのが特徴とされている。これらの炎症性，線維化性病変は周囲結合組織へ波及し，神経周囲にも浸潤を示す。特徴的な所見として，胆管周囲付属腺にも高度の炎症性，破壊性，硬化性変化が目立つ（図2D）。なお，胆管被覆上皮そのものは比較的保たれており，上皮障害が目立つPSCとは異なる<sup>3)</sup>。閉塞性静脈炎が見られ，静脈内腔と外側に同質の病変があり，病変は静脈内腔を広がり，連続切片での観察では太いレベルの静脈にも達する例があり，画像でも検出される（図2E）。

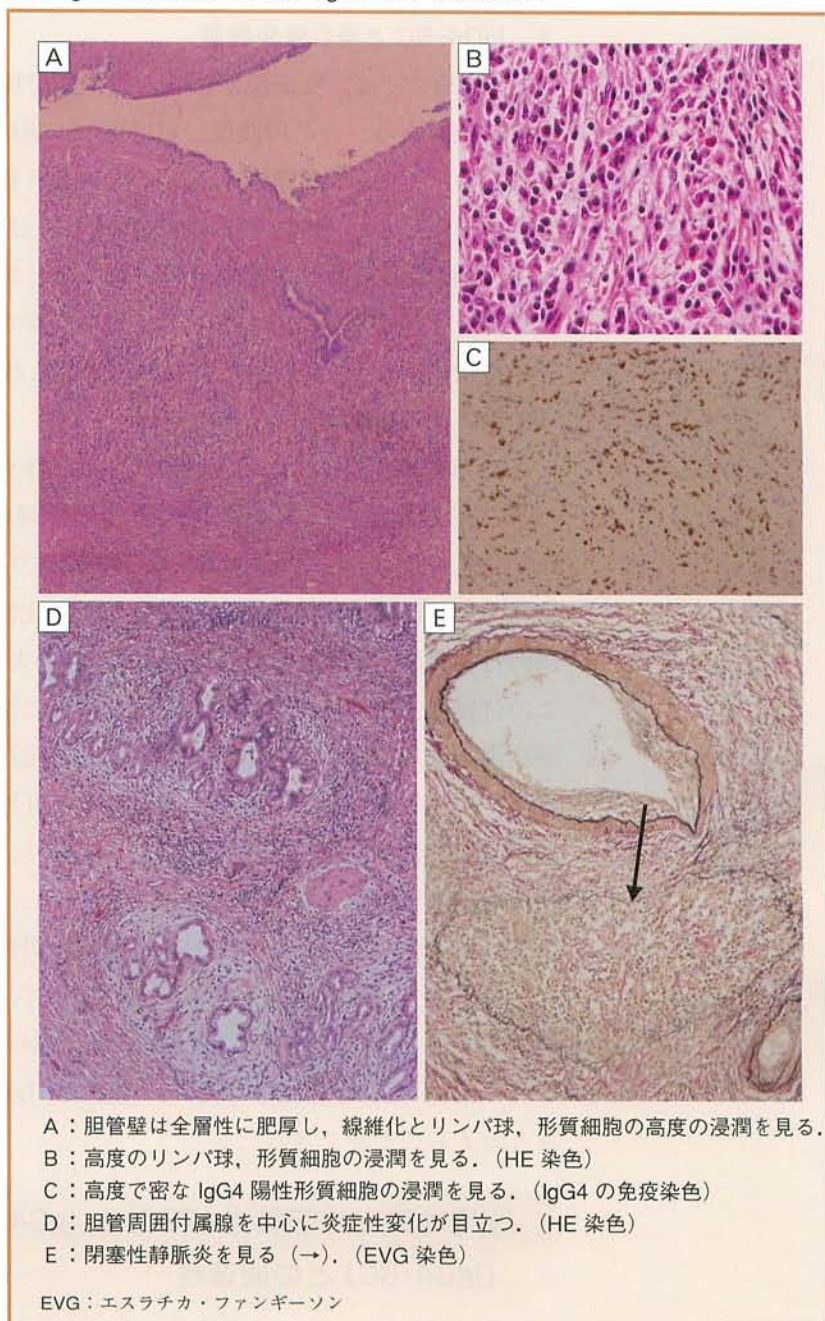
免疫染色で，IgG 陽性形質細胞，中でも IgG4 陽性形質細胞が大型胆管あるいは肝外胆管の病変部に高度浸潤している（図2C）。この像は IgG4-SC に特徴的であり，IgA, IgM, IgG1, IgG2, IgG3 陽性の形質細胞に比して，その比率が著しく高い。

### 2. 肝実質病変

肝門部や肝外胆管での胆管炎の波及として，胆汁うっ滞性変化，門脈域での線維化などがある<sup>13)</sup>。さらに，胆管周囲の線維化，IgG4 陽性形質細胞の浸潤，さらには軽度の肝炎性変化も見られる。PSC に比べ，胆管周囲の硬化性病変の出現頻度は低い。特に，IgG4 陽性形



図2 IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の胆管病変



質細胞の浸潤像があれば、IgG4-SC の診断に役立つ。しかし、陰性例でも IgG4-SC を除外できない。また、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が目立つ AIH も報告されており<sup>14)</sup>、肝生検のみで IgG4-SC の診断

は慎重に行う必要がある。

### 3. IgG4-SC と炎症性偽腫瘍

IgG4-SC では、炎症像が強く、膨張性で塊状となり、腫瘤形成を呈する例がある。その肉眼像、組織像は、炎症性偽腫瘍（リンパ球形質細胞型）であり、胆管炎に連続している。従来、肝胆管の炎症性偽腫瘍の中で、リンパ球形質細胞型の多くは肝門部近傍に発生し、IgG4 陽性の多数の形質細胞浸潤があることが報告されており、胆管炎を伴う症例があることが知られている。少なくとも、これらの症例の一部は IgG4-SC に関連したものと考えられている<sup>15) 16)</sup>。

### 4. AIP との関連性

AIP は代表的な IgG4 関連疾患であり、膵管周囲と膵実質へのリンパ球、形質細胞の浸潤があり、膵外分泌腺の破壊を伴う。AIP と IgG4-SC は、高率に合併する。IgG4-SC では、上述のごとく、胆管壁内の胆管周囲付属腺に高度の炎症性、硬化性変化が見られる。胆管周囲付属腺は、肝外胆管や肝門部胆管、肝内大型胆管に分布しており、この付属腺内に膵外分泌腺が分布し、さらに漿液腺にも膵外分泌酵素が検出される。また、肝外胆管および肝門部胆管は、発生学的に膵臓と深く関係している。これらの所見から、肝外胆管および肝門部胆管は、潜在的に不完全な膵の性状を有しており、病的下では膵と類似の病像を示す可能性を我々は指摘してきた<sup>17) 18)</sup>。この観点から、AIP では膵外分泌腺が標的となっており、同時に胆管周囲付属腺も標的となり、障害を受ける可能性がある。したがって、AIP では、膵に加え、胆管およびこれに分布するこれらの腺組織が同時に巻き添え的に障害され、IgG4-SC が発生するため、AIP と IgG4-SC が高率に発生すると考えることができる<sup>18)</sup>。

## 原発性硬化性胆管炎 (PSC) と IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) との関連性

IgG4-SC は、ステロイド治療に奏効するが、PSC はステロイド治療に抵抗性であり、進行例で末期の症例では肝移植が行われる<sup>4)</sup>。両者を臨床的に鑑別することが重要である。

### 1. PSC と IgG4-SC との鑑別

PSC では肝内と肝外胆管に病変が広汎に及ぶ症例が多いが、



IgG4-SC では肝門部胆管や肝外胆管に限局する症例が多い。病変部胆管および門脈域の肉眼像では、PSC では硬く、収縮性の病変であるが、IgG4-SC では、白色、髄様、肉様で膨張性であり、周囲に浸潤しているように見える。組織像では、病変胆管部での高度のリンパ球・形質細胞浸潤、IgG4 陽性形質細胞の高度浸潤、閉塞性静脈炎が、IgG4-SC に特徴的に出現する。PSC では IgG4 陽性形質細胞の高度浸潤や閉塞性静脈炎はほとんど見られない。高倍率下で 10 個以上の IgG4 陽性形質細胞浸潤、あるいは IgG 陽性形質細胞中 30 % 以上の IgG4 陽性形質細胞浸潤が、IgG4-SC の具体的なクライテリアとして提案されている<sup>19)</sup>。しかし、PSC でも後述のごとく IgG4 陽性形質細胞浸潤を示す例があり、これらの所見が絶対的な鑑別点とはならない。

IgG4-SC では、IgG4 関連疾患、特に高率に AIP を合併する。PSC では、潰瘍性大腸炎を合併するが、IgG4 関連疾患の合併はなく、AIP の合併はない。PSC では、胆管がんや胆管上皮ディスプラジアが合併することが知られており、予後不良因子である。しかし、IgG4-SC でもまれではあるが、胆管上皮ディスプラジアや胆管がんの合併が報告されている。

## 2. IgG4 陽性の PSC

最近、米国の Mayo Clinic からの報告で、PSC の胆道の画像所見を呈し、しばしば潰瘍性大腸炎を伴い、血中の IgG4 値の上昇や肝組織中での IgG4 陽性細胞浸潤を認める PSC 例が 9 ~ 20 % 存在するとされており、急速に進行する例が多く、肝硬変への進展例も多く、予後不良である。さらに、IgG4 陽性形質細胞浸潤が目立つ胆管がん、あるいは前がん病変も胆道系で注目されている<sup>20)</sup>。これら疾患と IgG4-SC の異同、鑑別が、今後の 1 つの検討課題と思われる。

## おわりに

硬化性胆管炎は PSC を中心に研究が進んできた。近年、AIP に合併して出現する IgG4-SC が注目されている。PSC と IgG4-SC の鑑別が、治療法を決定するうえで重要である。AIP、IgG4-SC および PSC の病態解明、病因解明が、我が国の研究者の手で明らかになることを期待したい。

中沼 安二・原田 憲一・池田 博子

## 文 献

- 1) 中沼安二: 肝臓. 外科病理学 第4版 (向井清, 他編) pp599-664. 文光堂, 東京, 2006.
- 2) Nakanuma Y, et al: Diseases of bile ducts. In: MacSween's Pathology of the Liver (Burt A D, et al, eds) Churchill Livingstone 6th ed., 2011 (in press).
- 3) Zen Y, et al: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 28: 1193-1203, 2004.
- 4) Kamisawa T, et al: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41: 613-625, 2006.
- 5) Nakanuma Y, et al: Microstructure and development of the normal and pathologic biliary tract in humans, including blood supply. *Microsc Res Tech* 38: 552-570, 1997.
- 6) Nakanuma Y, et al: Definition and pathology of primary sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 6: 333-342, 1999.
- 7) Nakanuma Y, et al: Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System; World Health Organization of Tumours 4th edition (Bosman F T, et al, eds) pp217-224. IARC, Lyon, 2010.
- 8) 中沼安二: 胆道の臨床病理 - BilIN を中心として -. *胆道* 25: 21-42, 2011.
- 9) Nakanuma Y, et al: Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: The latest addition to the sclerosing cholangitis family. *Hepatology* 37: S478-486, 2007.
- 10) Boberg K M, et al: Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnostic of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 23: 1369-1376, 1996.
- 11) Mieli-Vergani G, et al: Unique features of primary sclerosing cholangitis in children. *Curr Opin Gastroenterol* 26: 265-268, 2010.
- 12) Miyagawa-Hayashino A, et al: Frequent overlap of active hepatitis in recurrent primary sclerosing cholangitis after living donor liver transplantation relates to its rapidly progressive course. *Human Pathol* (in press).
- 13) Umemura T, et al: Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 46: 463-471, 2007.
- 14) Umemura T, et al: IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 56: 1471-1472, 2007.
- 15) Nakanuma Y, et al: Hepatic inflammatory pseudotumor associated with chronic cholangitis: report of three cases. *Hum Pathol* 25: 86-91, 1994.
- 16) Zen Y, et al: Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 20: 884-894, 2007.
- 17) Nakanuma Y: A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? *Pathol Int* 60:

419-429, 2010.

- 18) 中沼安二: 胆道の病理－胆道と膵臓と潜在的  
可塑性からの観察. 胆道 245: 73-81, 2010.
- 19) Mendes F D, et al: Elevated serum IgG4  
concentration in patients with primary  
sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol  
101: 2070-2075, 2006.
- 20) 中沼安二, 他: IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管  
癌. 肝胆膵 62: 787-793, 2011.